

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 155

---

TRAVAIL du LABORATOIRE de CHIMIE ORGANIQUE  
et TOXICOLOGIE

---

Contribution à l'étude  
du  
passage de quelques médicaments  
à travers une membrane de collodion riciné

---

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

*Le 24 Octobre 1930*

PAR

**Serge ADAM**

*Pharmacien Lieutenant*

*Moniteur des Travaux Pratiques de Chimie organique et Toxicologie  
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie*

Né le 7 Octobre 1906 à ORLÉANS (Loiret)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1930



**CONTRIBUTION à L'ÉTUDE**  
**du PASSAGE de QUELQUES MÉDICAMENTS**  
**à TRAVERS une MEMBRANE de COLLODION RICINÉ**



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

UNIVERSITÉ DE LYON  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 155

---

TRAVAIL du LABORATOIRE de CHIMIE ORGANIQUE  
et TOXICOLOGIE

---

Contribution à l'étude  
du  
passage de quelques médicaments  
à travers une membrane de collodion riciné

---

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 24 Octobre 1930

PAR

**Serge ADAM**

*Pharmacien Lieutenant*

*Moniteur des Travaux Pratiques de Chimie organique et Toxicologie  
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie*

Né le 7 Octobre 1906 à ORLÉANS (Loiret)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU  
42, Quai Gailleton, 42

1930



## PERSONNEL DE LA FACULTE

|                       |                 |
|-----------------------|-----------------|
| Doyen honoraire ..... | M. L. HUGOUNENQ |
| Doyen .....           | M. J. LEPINE    |
| Assesseur .....       | M. ROLLET       |

### PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL.

### PROFESSEURS

|                                                           |                |
|-----------------------------------------------------------|----------------|
| Cliniques médicales .....                                 | MM. PIC        |
| Cliniques chirurgicales .....                             | PAVIOT         |
| Clinique obstétricale et Accouchements .....              | TIXIER         |
| Clinique ophtalmologique .....                            | BERARD         |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques .....     | VORON          |
| Clinique neurologique et psychiatrique .....              | ROLLET         |
| Clinique des maladies des enfants .....                   | NICOLAS        |
| Clinique des maladies des femmes .....                    | LEPINE (J.)    |
| Clinique d'oto-rhino-laryngologie .....                   | MOURIQUAND     |
| Clinique des maladies des voies urinaires .....           | VILLARD        |
| Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie .....      | COLLET         |
| Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie .....   | GAYET          |
| Chimie biologique et médicale .....                       | NOVE-JOSSERAND |
| Chimie organique et Toxicologie .....                     | CLUZET         |
| Matière médicale et Botanique .....                       | FLORENCE       |
| Parasitologie et Histoire naturelle médicale .....        | MOREL          |
| Anatomie .....                                            | BRETIN         |
| Histologie .....                                          | GUIART.        |
| Physiologie .....                                         | LATARJET       |
| Pathologie interne .....                                  | POLICARD       |
| Pathologie et Thérapeutiques générales .....              | DOYON          |
| Anatomie pathologique .....                               | FROMENT        |
| Chirurgie opératoire .....                                | CADE           |
| Médecine expérimentale et comparée et bactériologie ..... | FAVRE          |
| Médecine légale .....                                     | PATEL          |
| Hygiène .....                                             | ARLOING (F.)   |
| Thérapeutique .....                                       | Etienne MARTIN |
| Pharmacie et Pharmacologie .....                          | COURMONT (P.)  |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie .....            | SAVY           |
|                                                           | LEULIER        |
|                                                           | PIERY          |

### PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

|                                               |            |
|-----------------------------------------------|------------|
| Chargé d'un cours de Pathologie externe ..... | MM. VALLAS |
| Propédeutique de gynécologie .....            | CONDAMIN   |

### CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

|                                                      |                     |
|------------------------------------------------------|---------------------|
| Anatomie topographique .....                         | MM. THEVENOT (Léon) |
| Puériculture et hygiène de la première enfance ..... | RHENTER             |
| Chirurgie expérimentale .....                        | TAVERNIER           |
| Applications du radium .....                         | NOGIER              |
| Stomatologie .....                                   | TELLIER             |

### AGREGES

|                 |                  |                 |             |
|-----------------|------------------|-----------------|-------------|
| MM.             | MM.              | MM.             | MM.         |
| NOGIER          | CHALIER (Joseph) | MARTIN (Joseph) | CHAMBON     |
| SARVONAT        | NOEL             | ROCHET (Ph.)    | CIBERT      |
| ROCHAIX         | DUMAS            | WERTHEIMER      | EPARVIER    |
| RHENTER         | DUFOURT          | GATE            | GUILLEMINET |
| MAZEL           | DEVIC            | BERNHEIM        | MORENAS     |
| SANTY           | GABRIELLE        | DECHAUME        | ROCHE.      |
| CHALIER (André) | MANCEAU          | POLLOSSON       | REBATTU ch. |

M. BAYLE, Secrétaire.

### EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. MOREL, *président*; BRETIN, *assesseur* ;  
LEULIER, *professeur* et MANCEAU, *agrégé*.

*La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.*

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MA FEMME

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. MOREL  
*Professeur de Chimie organique et de Toxicologie*  
*Chevalier de la Légion d'honneur*

A MES JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRETIN  
*Professeur de Matière médicale et de Botanique*  
*Chevalier de la Légion d'honneur*

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEULIER  
*Professeur de Pharmacie et de Pharmacologie*  
*Chevalier de la Légion d'honneur*

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MANCEAU  
*Chevalier de la Légion d'honneur*

Hommages respectueux.

A TOUS MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE

A MES MAITRES ET A MES CHEFS  
DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE  
ET DE L'HÔPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION DESGENETTES



## Avant-Propos

---

En soumettant ce travail à l'appréciation de nos Maîtres, nous sommes heureux que la tradition nous permette de nous acquitter envers eux d'un devoir de reconnaissance.

Avec la plus grande bienveillance, Monsieur le Professeur Morel a bien voulu nous accepter dans son laboratoire dès le début de nos études. Nous donnant lui-même chaque jour l'exemple, il nous a permis de nous former aux méthodes de recherche.

Il voulut bien nous témoigner sa confiance en nous proposant comme moniteur des travaux pratiques.

Ce travail a été inspiré par lui et ce sont ses conseils précieux qui nous ont permis de le mener à bien.

Qu'il veuille bien croire en notre gratitude pour la sympathie qu'il nous a témoignée dans tous les événements universitaires ou autres de notre vie, et nous considérer comme un de ses plus dévoués disciples.

Après nous avoir donné pendant quatre ans son enseignement si lumineux et si prenant, Monsieur le Professeur Leulier n'a cessé de nous prodiguer sa sympathie et ses encouragements. Que ce Maître éminent et si bienveillant pour nous veuille trouver ici l'expression de notre vive gratitude.

Monsieur le Professeur Bretin n'a cessé de nous manifester sa sympathie et sa bonté. Nous gardons de son enseignement et de son accueil le plus reconnaissant souvenir.

Monsieur le Professeur agrégé Manceau ne nous a jamais ménagé ni son enseignement, ni ses conseils éclairés ; qu'il soit assuré ici de notre reconnaissance.

Nous avons eu en Monsieur le Professeur Florence un Maître qui nous a constamment aidé de ses conseils et de sa sympathie.

Nous avons toujours trouvé en Monsieur le Professeur agrégé Chambon un conseiller très bienveillant. Nous avons souvent mis à profit son érudition et sa science du laboratoire.

---

CONTRIBUTION à L'ÉTUDE  
du PASSAGE de QUELQUES MÉDICAMENTS  
à TRAVERS une MEMBRANE de COLLODION RICINÉ

---

CHAPITRE PREMIER

---

Le point de départ de notre étude

---

I. — La théorie de Meyer et Overton

En 1872, Berthelot et Jungfleisch [1] montrent qu'en mettant en présence de deux solvants non miscibles entre eux un corps capable de se dissoudre dans l'un et l'autre, les concentrations finales du corps dans chaque solvant sont toujours dans un rapport constant pourvu que les deux solvants aient été pris sous le même volume. Dans ces conditions, quelle que soit la concentration d'une solution, si on l'agite avec un autre solvant le rapport  $C_1/C_2$  des concentrations finales dans les deux solvants est caractéristique du corps dissous : c'est le « coefficient de partage » du corps.

En 1866, Hermann, reprenant en cela les expériences

de Bibra et Harless (1847), avait montré que, pratiquement, les lipoides dissolvaient les anesthésiques ; et Richet (1895) avait démontré que le pouvoir narcotique des corps alors employés était en raison inverse de leur solubilité dans l'eau.

Meyer [2] et Overton [3], le premier en 1899, le second en 1901, groupant les résultats acquis par Hermann et Richet, posaient, en hypothèse que, l'activité étant liée à la grande solubilité dans les lipoides et à la faible solubilité dans l'eau, le pouvoir narcotique était en raison directe de la valeur de la relation de Berthelot :

$$\frac{\text{concentration dans l'huile}}{\text{concentration dans l'eau}}$$

Ils apportèrent toute une série de faits qui montrèrent que l'accroissement du pouvoir hypnotique était parallèle à l'accroissement du coefficient de partage.

Dès son apparition, cette théorie connut une grande vogue et une foule de travaux vinrent confirmer l'hypothèse émise. En particulier ceux de M. Nicloux [4] qui montrèrent que les tissus les plus riches en lipoides sont ceux qui retiennent la plus grande quantité de chloroforme durant la narcose.

On tendit alors à faire jouer aux lipoides des cellules un rôle beaucoup plus important que celui que l'on était habitué à leur faire jouer. Overton écrivait en effet qu' « au point de vue de la vie cellulaire ils ne doivent le céder en importance qu'aux protéines ». « Il est même vraisemblable, ajoute-t-il, qu'en ce qui concerne l'état physique du protoplasme, leur rôle est encore plus net que celui des protéines. »

On admettait, à la périphérie des cellules, un groupement des lipoides capable d'empêcher certaines substances de pénétrer et se laissant aisément traverser par d'autres.

Mais cette théorie suscita également des contradictions non moins ardentes.

Le principal grief qu'on lui a fait est le suivant. Le glucose, les acides aminés, pénètrent dans les cellules ; ils sont même indispensables à la vie des cellules. Cependant ils sont totalement insolubles dans les huiles. Comment pénètrent-ils ? L'urée, produit de déchet élaboré à l'intérieur des cellules, sort de ces cellules. Comment cela se fait-il, puisque sa solubilité dans les corps gras est nulle ?

Overton réfutait en partie cette objection par l'hypothèse suivante : les lipoides des cellules organiques contiennent des phosphatides et des lécithines qui peuvent absorber de l'eau. Cette imbibition de la couche périphérique par l'eau permet le passage des corps solubles dans l'eau.

W. Roux émet l'idée d'une membrane en mosaïque, « si commode, dit M. le Professeur Coutière [5], avec des douanes lipoidiques pour les substances adéquates et aqueuses pour les sels et les sucres ». « Mais, ajoute M. Coutière, il y manque des heures de fermeture, sans quoi, tout risque de passer. » Et ainsi il résume ce qui a été dit de plus sérieux contre la théorie d'Overton qui, pour résister à la critique, a dû abandonner sa raison d'être et son attrait : la sélectivité de la membrane cellulaire.

(1) Overton, cité par P. Manceau dans « Contribution à l'étude de l'anesthésie générale ». (*Thèse Pharm. sup. Lyon, 192* ).

Mais toutes ces critiques à une trop grande extension du rôle des lipoides, n'ont pu détruire le fait primordial qu'est la relation entre l'activité physiologique des narcotiques et hypnotiques et leur coefficient de partage, tout au moins, comme l'ont fait remarquer M. Tiffeneau [6] et Velluz [7] pour une même série chimique.

Si l'on veut bien, de ces faits, non pas tirer l'explication de l'unique mode d'entrée des corps dans l'organisme, mais admettre que les narcotiques, étant donné leur forte solubilité dans les corps gras choisissent de préférence les lipoides pour s'y dissoudre, il faut admettre que tous les corps solubles dans les corps gras peuvent pénétrer dans les cellules par cette voie pour y produire ensuite leur action propre.

Comme le fait remarquer M. Chambon [8]: « D'une très grande généralité, cette règle (de la liposolubilité) établie au sujet de la narcose la déborde, car la narcose est un phénomène réversible et coïncide avec un arrêt ou un ralentissement de l'activité protoplasmique. Or, des poisons irréversibles du protoplasme, tels que le bichlorure de mercure, sont justiciables de la règle et inversement des substances fortement liposolubles et à coefficient de partage élevé sont très peu narcotiques : alcool éthylique, anthracène, maints dérivés du benzène (Cushny). »

C'est pourquoi, se basant sur des constatations faites au cours de ses expériences sur le pouvoir antiseptique de substances très diverses, en particulier, sur l'impossibilité de rattacher ce pouvoir soit à un groupement fonctionnel, soit à la présence de noyaux, soit à celles de doubles liaisons éthyléniques, et, d'autre part, sur la

constatation faite que les antiseptiques volatils peuvent, à certaines doses ne produire qu'un retard dans le développement des microbes [9], M. le Professeur Morel a bien voulu nous demander d'essayer d'établir un parallélisme entre certaines propriétés physiques et le pouvoir antiseptique. En particulier de voir si les expériences faites avec les hypnotiques ne conviendraient pas également aux antiseptiques.

C'était le premier but de notre travail. Nous l'avons étendu plus tard, à la suite de constatations faites, qui seront exposées plus loin, à d'autres corps, en particulier aux antithermiques analgésiques.

## **II. — L'étude de MM. Fourneau et Vulquin sur les membranes contenant des lipides**

Pour compléter les expériences citées plus haut, limitées à la détermination simple du coefficient de partage, MM. Fourneau et Vulquin [10] entreprirent une série d'expériences, tendant au même but.

Ces auteurs, en 1918, étudient la possibilité de faire une membrane simple, rappelant grossièrement la membrane cellulaire et, par là, se rapprochant un peu des conditions que l'on trouve dans l'être vivant.

Ils montrent qu'une membrane de collodion, comme on savait en faire pour la dialyse, qui laisse passer tous les cristalloïdes, si on additionne le collodion qui sert à la faire de doses croissantes de lipides (en l'espèce d'huile de ricin), pour une teneur en huile qu'ils ont

montré être entre 2,5 et 3 %, continue à laisser passer en moins de 36 heures les corps à propriétés hypnotiques tels que véronal, sulfonal, tétronal, neuronal. Par contre elle ne laisse plus diffuser ni les sels minéraux, en particulier le chlorure de sodium qui sert de test, ni des corps n'ayant aucun pouvoir hypnotique, tels que salicylate de sodium, pipérazine, urotropine, choline.

Ceci réalise donc la membrane telle que la concevait Overton dans sa première hypothèse.

Ils montrent de plus qu'une membrane ainsi sélective, additionnée de lécithine ou de cholestérine au taux de 5 %, perd sa sélectivité et laisse diffuser tous les corps qui arrivent en solution à leur contact, comme une membrane de dialyse simple.

Ceci semble en accord avec l'interprétation complémentaire d'Overton sur le rôle des phosphatides et leur imbibition par l'eau.

Mais il nous semble difficile d'admettre que, dans ces expériences, seule la solubilité dans les lipoides joue un rôle. En effet, le phénomène est plus complexe que dans un simple partage. Il y a passage dans la membrane puis passage de la membrane dans le milieu extérieur. Si on admet que le coefficient de partage entre seul en jeu dans le passage du corps dans le sens milieu intérieur-membrane, il faut admettre qu'il joue en sens inverse dans le passage membrane-solution extérieure. Ces deux effets doivent se contrebalancer. Supposons, en effet, un corps à coefficient de partage élevé, le passage solution-membrane se fera aisément, mais le passage membrane solution extérieure se fera lentement et ce qui a pu être gagné dans la première moitié du phé-

nomène est perdu dans la seconde. On ne conçoit donc guère que les vitesses de passage soient si différentes que nos expériences l'ont montré.

Peut-être faut-il ajouter à ce phénomène de solubilité dans les huiles, des phénomènes de tension superficielle. Ceci combinerait dans une seule expérience les théories de Meyer et Overton, d'une part, et celle de Traube, d'autre part, qui admet un certain parallélisme entre la dose nécessaire pour produire la narcose et l'abaissement de la tension superficielle eau/air ou mieux eau/huile ou eau/benzine comme l'a montré Langmuir.

### III. — Le but de notre travail

En examinant le tableau des corps étudiés par MM. Fourneau et Vulquin, on constate qu'il ne comporte pas un seul antiseptique et un seul analgésique.

Nous avons rapidement exposé les constatations qui nous ont fait appliquer aux antiseptiques les expériences de MM. Fourneau et Vulquin.

Mais nous avons d'abord refait quelques expériences sur des corps étudiés par ces auteurs, afin de nous rendre compte si nos conditions étaient semblables aux leurs.

Nous avons pu constater un accord suffisant. Un seul corps de ceux étudiés par les auteurs nous a donné un résultat différent. MM. Fourneau et Vulquin ont noté pour l'antipyrine un passage nul en 36 heures. Or, nous avons trouvé un passage appréciable. Ce résultat, bien

confirmé par plusieurs expériences, nous a donné l'idée de les étendre à d'autres corps du même groupe.

Le but de notre travail a donc finalement été le suivant :

Appliquer à des corps autres que les hypnotiques les expériences faites avec ceux-ci. En particulier, étudier leur passage à travers des membranes de collodion riciné et comparer les divers corps entre eux à ce point de vue.

Les corps étudiés par nous peuvent se grouper ainsi :

- 1° Antiseptiques ;
  - 2° Hypnotiques ;
  - 3° Anesthésiques généraux ;
  - 4° Anesthésiques locaux ;
  - 5° Analgésiques antithermiques.
-

## CHAPITRE II

---

### Méthodes de dosage des corps étudiés

---

Il semble utile, pour que l'on puisse se rendre compte de la valeur de nos résultats, de donner les techniques utilisées dans les dosages des corps étudiés.

Nous détaillerons uniquement la méthode employée sans indiquer toutes celles qui ont été préconisées.

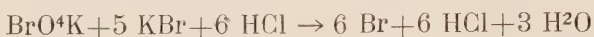
#### I. — Méthode de dosage des composés phénoliques

A. *Phénol*. — La méthode de Kopeschwar, modifiée par Luce, nous a paru la meilleure [11]. Son principe est le suivant :

Le brome à l'état naissant et en excès agit sur le phénol pour donner immédiatement et quantitativement du tribromophénol selon la formule :



Le brome est produit par l'action de l'acide chlorhydrique sur un mélange de bromure et de bromate :



L'excès de brome est ensuite dosé par iodométrie, en ajoutant un excès d'iodure de potassium : l'iode mis en liberté est dosé par l'hyposulfite de sodium décinormal dont 1 centimètre cube équivaut à 0 gr. 00157 de phénol.

Pour obtenir des résultats exacts, Luce indique :

- 1° D'opérer sur une faible prise d'essai ;
- 2° D'ajouter une quantité suffisante d'alcool pour maintenir le tribromophénol formé en solution, car à l'état solide il retient toujours du brome ;
- 3° D'opérer en présence de bromure de potassium en grand excès ;
- 4° D'effectuer rapidement le dosage du brome en excès pour éviter la formation d'acide bromhydrique.

#### *Solutions nécessaires :*

- 1° Solution de bromate de potassium décinormale préparée en dissolvant 16 gr. 4 de bromate de potassium par litre d'eau ;
- 2° Solution de bromure de potassium à 30 % ;
- 3° Solution d'iodure de potassium au dixième ;
- 4° Solution d'iodure de potassium à 10 % ;
- 5° Solution d'hyposulfite de sodium décinormale faite en dissolvant 24 gr. 8 dans la quantité d'eau nécessaire pour obtenir 4.000 centimètres cubes.

#### *Titrage de la solution de bromate*

Le bromate de potassium que l'on trouve dans le commerce étant souvent impur, il faut tout d'abord s'assurer

du titre de la solution employée. Pour cela on prend 5 centimètres cubes de la liqueur dite décijnormale, on ajoute 10 centimètres cubes de la solution de bromure de potassium au tiers, puis 10 centimètres cubes de la solution d'acide chlorhydrique et après deux minutes de contact on ajoute 10 centimètres cubes de la solution d'iodure de potassium au dixième, et l'on dose l'iode mis en liberté au moyen de la solution d'hyposulfite N/10 en présence d'empois d'amidon.

Si la solution est exactement décijnormale, il faut 30 centimètres cubes de la solution d'hyposulfite, sinon on note le volume employé : n.

#### *Technique de Luce*

Avec la solution phénolée à doser on fait une solution au millième environ. On prélève 20 centimètres cubes de cette dilution, on ajoute successivement 10 centimètres cubes de la solution de bromure au tiers, 30 centimètres cubes d'alcool à 95°, 5 centimètres cubes exactement mesurés de la solution de bromate de potassium décijnormale, 10 centimètres cubes d'acide chlorhydrique au dixième. On laisse 2 minutes en contact, on ajoute 10 centimètres cubes de solution d'iodure de potassium au dixième et on titre l'iode mis en liberté au moyen de l'hyposulfite décijnormale.

Soit  $n'$  le nombre de centimètres cubes nécessaires pour obtenir la décoloration ( $n - n'$ ) représentent l'hyposulfite correspondant au brome combiné et par suite au phénol contenu dans la prise d'essai.

Comme il faut 6 atomes de brome pour 1 molécule de phénol, 1 atome de brome correspond à  $1/6$  de  $C^6H^5(OH)$  de poids moléculaire égal à 94.

Donc 1 centimètre cube de liqueur décijnormale équivaut à

$$\frac{94}{6 \times 1.000 \times 10} = 0 \text{ gr. } 00157.$$

La formule à appliquer est donc :

$(n - n') \times 0,00157 = \text{phénol de la prise d'essai.}$

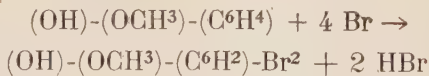
Cette méthode, sur une solution à 1 %, nous a donné comme résultats 1,06, — 1,07 — 0,96 %; une autre à 0,60 % nous a donné 0,61 — 0,61 %.

B. *Gaïacol*. — Pour doser le gaïacol nous n'avons trouvé que la méthode Adrian (coloration rouge avec l'acide nitreux) qui ne nous a donné que peu de satisfaction.

Nous avons essayé alors d'appliquer au gaïacol et à ses solutions la méthode que Luce emploie pour le phénol.

Le gaïacol, en effet, précipite quantitativement avec l'eau de brome. Le précipité formé est du dibromogaïacol  $(\text{OH})_1 - (\text{OCH}^3)_2 - (\text{C}^6\text{H}^2) - (\text{Br}^2)_{3,5}$  où les deux atomes de brome sont l'un en ortho de l'  $\text{OCH}^3$  et l'autre en meta par rapport au premier.

On a donc l'équation :



En appliquant au gaïacol (de poids moléculaire = 124) le même raisonnement que pour le phénol, on voit que : 1 centimètre cube de la solution décijnormale d'hy-

posulfite correspond à

$$\frac{124}{4 \times 1.000 \times 10} = 0,0031 \text{ et que la}$$

formule à appliquer est :  $(n - n') \times 0,0031 = \text{gaïacol de la prise d'essai.}$

Cette méthode appliquée avec la même technique que pour le phénol nous a donné les résultats suivants :

| <i>Prise d'essai</i>   | <i>Calculé %</i> | <i>Trouvé %</i> |
|------------------------|------------------|-----------------|
| 0 gr. 02 dans 20 c. c. | 0,10             | 0,1007          |
| 0 gr. 02 dans 20 c. c. | 0,10             | 0,093           |
| 0 gr. 01 dans 10 c. c. | 0,10             | 0,097           |
| 0 gr. 02 dans 20 c. c. | 0,10             | 0,1004          |
| 0 gr. 01 dans 20 c. c. | 0,05             | 0,052           |

Tous ces dosages ont été faits dans les conditions où nous avons eu à employer la méthode, c'est-à-dire sur une solution à 1 % ou à 0,50 % et dilué de façon à amener la concentration au voisinage de 1 p. 1.000.

Les résultats sont suffisamment approchés pour permettre, croyons-nous, d'adopter ce mode de dosage en prenant comme coefficient le nombre 0,0031 pour une solution décimormale d'hyposulfite.

Cependant il faut remarquer que pour obtenir des résultats convenables, il faut faire rapidement le dosage iodométrique, (plus rapidement que pour le phénol).

C. *Naphtols*. — Luce indique [11] que le naphtol  $\alpha$  donne un dibromonaphtol et le naphtol  $\beta$  un monobromonaphtol.

1 centimètre cube d'hyposulfite N/10 égale 0 gr. 0036 de naphtol  $\alpha$  et 0 gr. 0072 de nahptol  $\beta$ .

D. *Résorcine*. — Ici encore nous avons appliqué la méthode de Luce. La résorcine donne une tribromorésorcine.

1 centimètre cube d'hyposulfite décimormal équivaut à 0 gr. 00483 de résorcine.

Une solution contenant 1 % de résorcine exactement pesée, nous a donné les résultants suivants : 1 gr. 002 % et 0 gr. 988 %.

## II. — Méthode acidimétrique

A. *Acide salicylique*. — Luce indique [11] que l'acide salicylique donne en présence d'un excès de brome du tribromophénol : un atome de brome se substitue donc au groupement fonctionnel acide.

Cette méthode ne nous a donné que des résultats décevants. Même en suivant scrupuleusement la technique indiquée, on a toujours un excès de brome libre et la quantité d'acide salicylique qui échappe ainsi au dosage est trop irrégulière pour qu'on puisse se fier à la méthode.

C'est ainsi qu'une même solution dans deux dosages successifs donne 1,15 p. 1.000 et 0,94 p. 1.000.

Nous avons alors simplement eu recours au dosage acidimétrique : 1 centimètre cube de soude décimale correspond à 0 gr. 0138 d'acide salicylique, (indicateur phtaléine du phénol).

Appliquée directement, cette méthode nous a donné des résultats trop faibles. Ainsi au lieu de 0,316 nous avons trouvé 0,216 et 0,220. De plus le virage de la phtaléine est peu net.

Nous avons obtenu des résultats plus précis en opérant par retour.

Nos solutions étant faibles et le volume utilisé limité

à 20 centimètres cubes au plus, nous avons pris de la soude N/50 et de l'acide chlorhydrique N/50.

A 10 centimètres cubes de la solution aqueuse d'acide salicylique on ajoute 10 centimètres cubes de soude N/50, on laisse en contact deux minutes environ puis on titre l'excès de soude au moyen de l'acide chlorhydrique N/50.

Pour une solution à 0 gr. 150 % nous avons trouvé 0 gr. 143 % et 0 gr. 149 %.

B. *Acide benzoïque*. — D'après M. Barral, une molécule d'acide benzoïque (poids moléculaire 122) demande pour être saturée une molécule de soude.

Donc 1 centimètre cube de soude N/50 correspond à 0,00244 d'acide benzoïque.

Comme pour l'acide salicylique, nous avons utilisé la méthode de dosage en retour de l'excès de soude d'abord ajouté.

Une solution à 0,133 % d'acide benzoïque nous a donné 0,134 %.

### III. Méthode iodométrique

*Formol*. — L'iode oxyde la formaldéhyde en solution alcaline en donnant de l'acide formique. Lui-même se transforme en acide iodhydrique. On peut donc, en dosant la diminution d'un excès d'iode préalablement ajouté, évaluer la quantité transformée en acide iodhydrique et par là la quantité d'aldéhyde formique contenue dans la prise d'essai.

D'après la réaction :



on voit qu'un atome d'iode équivaut à une demi-molécule de HCHO (poids moléculaire = 30) et par conséquent 1 centimètre cube de solution décimale d'iode

$$\text{équivaut à } \frac{30}{2 \times 1.000 \times 10} = 0 \text{ gr. } 0015 \text{ de formol.}$$

La solution de formaldéhyde est diluée de façon à l'amener au taux de 1 % environ.

5 centimètres cubes de cette solution sont additionnés de 40 centimètres cubes de solution décimale d'iode et aussitôt après de soude jusqu'à disparition de la teinte brune de l'iode. On laisse en contact 10 minutes, on acidifie par l'acide chlorhydrique et l'on dose l'iode en excès par l'hyposulfite décimormal.

#### IV. - Méthodes pondérales

A. *Bichlorure de mercure*. — Nous avons précipité le mercure de son sel à l'état de sulfure par l'hydrogène sulfuré. Ce précipité lavé, séché à 100 degrés, à poids constant, fut pesé. On sait que 1 gramme de bichlorure de mercure donne 0 gr. 896 de sulfure de mercure.

B. *Antipyrine*. *Pyramidon*. *Aspirine*. *Benzoate de soude*. *Cryogénine*. — Nous avons dosé tous ces corps par pesée du résidu de l'évaporation des solutions dans la cloche à vide au-dessus de l'acide sulfurique.

(1) Cette réaction a été appliquée au dosage des sucres aldéhydiques par Romijn [16] et Bougault [17].

## V. — Méthodes par évaluation d'un seul élément

### A. — DOSAGE DU CHLORE

*Chloroforme.* — Cette méthode a été mise au point par M. Nicloux [12].

On connaît la réaction classique de Dumas :



Cette réaction peut s'appliquer au dosage de petites quantités de chloroforme (maximum 0 gr. 10) de la façon suivante :

On introduit dans un ballon bouché par un bouchon de liège, muni d'un réfrigérant à reflux de grande surface (réfrigérant à double circulation d'eau) un volume déterminé d'une solution alcoolique de chloroforme et le volume nécessaire d'alcool pour compléter le volume à 60 centimètres cubes, puis 10 centimètres cubes de potasse alcoolique à 10 % exempte de chlorures.

On porte à l'ébullition 30 à 45 minutes et pour plus de sûreté, une heure pour les quantités supérieures à 50 milligrammes, en ayant soin de ne pas effectuer une distillation active complètement inutile. Ce temps écoulé, la réaction est terminée ; on refroidit le ballon et l'on fait passer le contenu dans un vase à expériences. On le lave à l'eau distillée (15 cmc. en deux fois) ; on ajoute deux gouttes de phtaléine du phénol en solution alcoolique, on acidifie franchement jusqu'à décoloration par l'acide azotique pur au tiers et l'on ajoute une pincée de carbonate de chaux pur ; celui-ci sature l'excès d'acide et rend le milieu neutre. On ajoute un demi-centimètre cube d'une solution à 5 % de chromate neutre de potassium et l'on titre avec une solution de nitrate

d'argent à 8 gr. 535 par litre dont 1 centimètre cube représente 2 milligrammes de chloroforme.

Pour doser le chloroforme dans un milieu aqueux ou complexe, M. Nicloux effectue une distillation en présence d'un grand excès d'alcool et obtient ainsi une solution alcoolique, ce qui le ramène au cas précédent.

D'autre part, il indique que le titre alcoolique peut descendre sans inconvénient à 80 degrés.

Nous opérons sur de l'eau chloroformée ne contenant par conséquent pas autre chose que du chloroforme, et nous mettons 55 centimètres cubes d'alcool à 95° pour 10 centimètres cubes au plus de solution chloroformique, ce qui n'abaisse pas le titre de l'alcool au-dessous de 80 degrés. C'est pourquoi nous avons jugé inutile la distillation préalable.

5 ou 10 centimètres cubes suivant la teneur en chloroforme ont été additionnés de 55 centimètres cubes d'alcool à 95° et saponifiés par la potasse alcoolique suivant la technique de M. Nicloux, la durée de l'opération était de 45 minutes.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

| Quantité mise en<br>milligrammes | Quantité trouvée en<br>milligrammes | Quantité % |
|----------------------------------|-------------------------------------|------------|
| 18                               | 17                                  | 94,4       |
| 18                               | 18                                  | 100        |
| 36                               | 36                                  | 100        |
| 36                               | 34                                  | 94,4       |
| 36                               | 35                                  | 97,2       |

*Chloral.* — Le chloral (poids moléculaire 147,5) traité par la potasse alcoolique se transforme en chloroforme (poids moléculaire 119,5) et ce dernier en chlorure de potassium.

147 gr. 5 de chloral donnent 119 gr. 5 de chloroforme.

En employant pour le dosage du chlorure final la même solution de nitrate d'argent que pour le dosage du chloroforme par la méthode de Nicloux, 1 centimètre cube de solution de nitrate d'argent à 8 gr. 535 par litre

correspond à  $\frac{147,5 \times 2}{119,5}$  soit 2 mmg. 47 de chloral.

#### B. — DOSAGE DE L'AZOTE

(Méthode de Kjeldhal)

Nous avons évalué par cette méthode les quantités de substances contenues dans nos solution de : dial, véronal, gardénal, sonéryl, novocaïne, stovaïne.

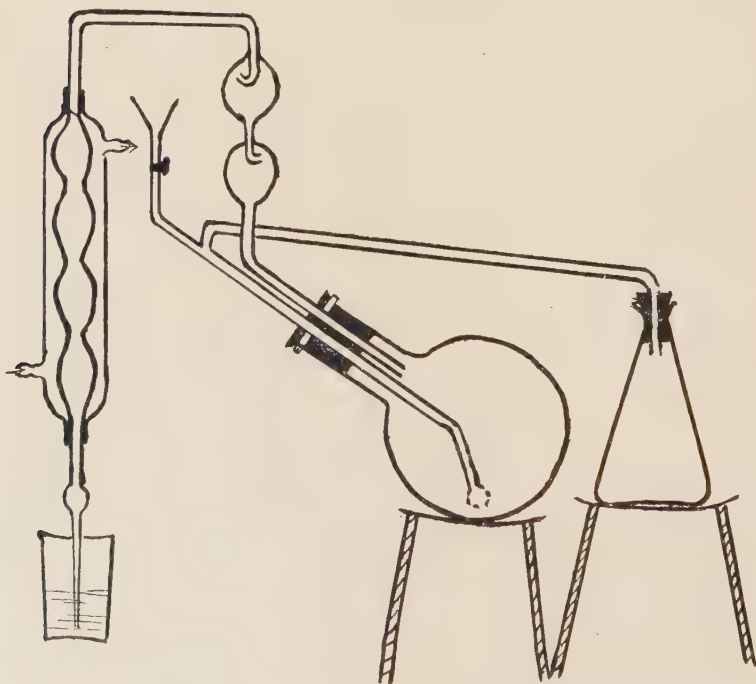
Grâce à la méthode de Kjeldhal, il est devenu si facile de doser l'azote que nous avons préféré évaluer cet élément plutôt que procéder à une estimation pondérale après une évaporation dans le vidè ou une extraction du produit à l'éther. Nous avons d'ailleurs obtenu par cette méthode des résultats plus satisfaisants que par le mode d'extraction à l'éther.

PRINCIPE. — 1° La substance est minéralisée par l'acide sulfurique et un adjuvant (sulfate de cuivre, acide trichloracétique, bisulfate de potasse) suivant la substance étudiée. L'azote passe à l'état de sulfate d'ammoniaque.

2° On déplace l'ammoniac par la soude, on aide ce déplacement par un courant de vapeur d'eau qui brasse le mélange et entraîne les vapeurs d'ammoniac déplacé.

3° On reçoit les vapeurs d'ammoniac dans un volume connu d'acide sulfurique titré et on dose ensuite l'excès d'acide par la soude titrée.

DÉTAILS D'APPLICATION. — La destruction s'opérait dans toutes nos expériences sur 20 centimètres cubes de solution, additionnés de 20 centimètres cubes d'acide sulfurique et de 2 cmc. d'une solution à 3 % de sulfate de cuivre cristallisé. Le temps nécessaire pour obtenir une solution parfaitement limpide après carbonisation était d'environ 45 minutes pour des quantités d'azote transformable de 25 milligrammes au maximum. Cette destruction s'opérait tranquillement sans surveillance.



L'appareil à déplacement est composé d'un ballon Pyrex d'un litre qui reçoit au moyen d'un tube terminé par une boule percée de trous un courant de vapeur d'eau. Sur ce tube d'arrivée de la vapeur, un tube latéral

permet d'introduire une solution concentrée de soude. Enfin un tube dirige les vapeurs dans l'appareil condensant.

Celui-ci est formé d'un système de deux boules à tubulures internes recourbées, sans circulation d'eau. Ce dispositif a pour avantage d'éviter l'entraînement mécanique de particules de soude tout en facilitant le passage de l'ammoniac. Les vapeurs passent ensuite dans un réfrigérant descendant bien refroidi et sont reçues dans une quantité connue (20 c. c. dans nos expériences) d'acide sulfurique décinormal.

Il faut avoir bien soin que le tube plonge dans l'acide pour éviter toute perte d'ammoniaque.

Après introduction du liquide de minéralisation, puis au moyen de la tubulure latérale et jusqu'à alcalinité franche (1) de soude à 33 % bouillie et décarbonatée par l'eau de baryte, on entraîne par la vapeur d'eau, et la distillation est arrêtée quand on a recueilli environ 125 centimètres cubes de liquide.

L'excès d'acide est ensuite titré par de la soude décinormale en présence de rouge de méthyle comme indicateur.

Soit  $n$  le nombre de centimètres cubes trouvé :

$$\frac{(20 - n) \times 0,0014 \times 100}{20} \text{ représente le pourcentage d'a-}$$

zote transformable en sulfate d'ammoniaque contenu dans 100 centimètres du liquide essayé.

Pour effectuer les calculs, on sait que les taux d'azote sont les suivants :

(1) Pour en être sûr, on additionne auparavant le liquide de teinture de tournesol.

|                     |         |
|---------------------|---------|
| Véronal . . . . .   | 15,21 % |
| Dial . . . . .      | 13,46 % |
| Sonéryl . . . . .   | 13,27 % |
| Gardénal . . . . .  | 12,5 %  |
| Stovaïne . . . . .  | 5,95 %  |
| Novocaïne . . . . . | 11,86 % |

---

## CHAPITRE III

### Passage de divers médicaments à travers les membranes de collodion riciné

---

#### I. — Préparation des membranes

Le principe de ces expériences est celui de la dialyse. Dans un sac formé d'une mince pellicule de collodion, on met une solution du corps étudié. Le sac est plongé dans de l'eau distillée. Au bout d'un temps déterminé de contact, on dose dans le liquide extérieur la quantité du corps ayant traversé la paroi du sac.

La préparation de ces sacs est très simple dans son principe : un mandrin de verre est plongé dans du collodion, on le retire lentement et une pellicule reste adhérente au moule. On plonge dans l'eau, le collodion se coagule, on retire du mandrin le sac ainsi formé, on lave à l'eau pour éliminer tout l'alcool et l'éther du collodion.

Comme il est parfois assez difficile de retirer du mandrin les sacs qui y adhèrent sans les déchirer, M. Auguste Lumière propose [13] de faire les moules avec une pâte ferme formée de sucre et de sirop de sucre ; quand le collodion est coagulé, on plonge le tout dans l'eau, le mandrin s'y dissout et libère le sac.

M. Auguste Lumière a pu obtenir ainsi des sacs ayant des formes plus ou moins contournées qu'il est évidemment impossible d'avoir avec un mandrin permanent.

Toutefois nos expériences ne nécessitant pas des sacs de formes spéciales, nous avons préféré prendre un mandrin de verre légèrement conique d'où l'on peut retirer facilement le sac de collodion sans le déchirer.

Mais s'il est relativement facile d'obtenir un sac de collodion pour une expérience qualitative, il est beaucoup plus difficile d'obtenir une série de sacs assez semblables entre eux pour permettre la comparaison des résultats quantitatifs.

Voici la façon de procéder qui nous a donné les meilleurs résultats :

Le mandrin est formé d'un tube de verre à fond rond légèrement conique de 13 centimètres de long et de 3,5 centimètres de diamètre maximum portant au quart supérieur environ, un léger renflement. Il importe que le mandrin soit d'un diamètre bien régulièrement décroissant ; s'il présentait en certains endroits des renflements même peu prononcés, il serait impossible de retirer le sac sans le déchirer.

Un bouchon adapté au mandrin est traversé d'une ficelle qui sert à suspendre le système. On leste au moyen de plomb de chasse placé à l'intérieur du mandrin.

D'autre part, sur une tige horizontale, on adapte une poulie de 4 centimètres de diamètre. On fait tourner la tige à la main de façon à enrouler et dérouler la ficelle à l'extrémité de laquelle est suspendu le mandrin.

Celui-ci a préalablement été soigneusement dégraissé à l'éther puis séché.

En déroulant très lentement la ficelle on fait plonger le mandrin dans le collodion jusqu'à la partie la plus élargie du renflement. Si cette opération est faite trop vite, on risque d'avoir des bulles d'air entraînées qui s'interposent entre le fond du mandrin et la couche de collodion, ce qu'il faut éviter à tout prix. En effet, quand chaque bulle crève elle produit un petit trou et le sac est inutilisable.

On retire ensuite le mandrin très lentement et régulièrement pour éviter la formation d'anneaux opaques.

La vitesse varie d'un collodion à un autre suivant la viscosité mais, après quelques tâtonnements, il faut arriver à ce qu'une fois le mandrin complètement retiré, le collodion ne coule pas le long des parois pour s'amasser en une goutte à l'extrémité inférieure.

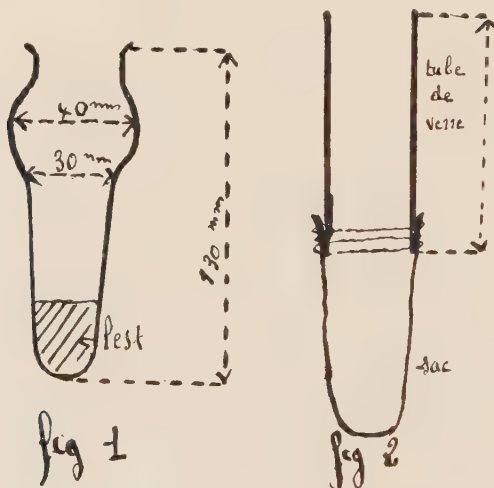
Quand le collodion commence à sécher, ce que l'on voit à ce qu'il prend une très légère teinte bleutée, on le recouvre d'une seconde puis d'une troisième couche avec les mêmes précautions.

Quand la dernière couche commence à sécher, on plonge le mandrin dans l'eau et on le laisse environ dix minutes. Le collodion se coagule par élimination de la plus grande partie de l'alcool et de l'éther.

On retourne alors le sac en doigt de gant et on le plonge dans l'eau.

On doit obtenir des sacs transparents, légèrement bleutés et ne présentant aucune tache blanche opaque. Remplis d'eau, ils ne doivent pas la laisser s'écouler d'une façon sensible. On les lave quarante-huit heures à l'eau courante puis à l'eau distillée. On les conserve dans l'eau distillée.

Pour s'en servir, on les fixe à l'extrémité d'un tube de verre de même diamètre, au moyen d'un fil un peu fort. Une couche de collodion rend le système étanche (fig. 2).



Nous avons essayé la formule de collodion préconisée par MM. Fourneau et Vulquin, à savoir :

|                         |        |
|-------------------------|--------|
| Fulmicoton récent ..... | 3 gr.  |
| Ether .....             | 60 gr. |
| Alcool .....            | 40 gr. |

Mais soit que le fulmicoton employé n'était pas récent ou identique au leur, soit que nous nous placions dans des conditions de température et de vitesse de dis-

solution différentes, nous n'avons obtenu avec le collodion que nous préparions au laboratoire que des sacs épais et presque opaques.

Nous nous sommes alors adressés à un collodion préparé par l'industrie (1), suivant les proportions :

|                           |        |
|---------------------------|--------|
| Fulmicoton du Codex ..... | 5 gr.  |
| Alcool à 95° .....        | 70 gr. |
| Ether .....               | 25 gr. |

qui nous a donné des sacs très minces et transparents.

Nous avons essayé de faire nous-même ce collodion avec du fulmicoton identique mais sans résultat heureux. Nous avons su d'ailleurs que pour qu'un collodion soit toujours identique à lui-même, il faut qu'il soit préparé dans les mêmes conditions et par la même personne qui a toujours les mêmes tours de main. Le collodion est en effet une pseudo-solution dont l'état physique dépend de beaucoup de conditions.

Tous nos essais ont donc été faits avec le collodion industriel pour ultra-filtres préparé suivant la formule ci-dessus, que nous avons riciné.

Comme l'avait indiqué MM. Fourneau et Vulquin, nous avons trouvé que le pourcentage en huile de ricin nécessaire pour rendre le sac imperméable aux sels était entre 2,5 et 3 %.

La formule adoptée a donc été :

|                      |        |
|----------------------|--------|
| Collodion . . . . .  | 97 gr. |
| Huile de ricin ..... | 3 gr.  |

(1) Tous nos remerciements vont ici à Monsieur Paul Barbezat, de la Maison Gignoux et Barbezat, à Décines, près Lyon, qui a mis gracieusement à notre disposition tout le collodion dont nous avons eu besoin, en accompagnant ses envois de renseignements sur les formules.

## II. — Première technique employée

### Résultats qualitatifs

Nous avons fait une première série d'expériences avec la technique de MM. Fourneau et Vulquin :

« Dans les petits sacs fabriqués avec ce collodion imperméable aux sels minéraux, nous avons introduit 10 centimètres cubes de solution à dialyser.

« Ces sacs ont été ensuite plongés dans 50 centimètres cubes d'eau contenus dans des vases cylindriques, de telle sorte que le niveau était le même à l'extérieur qu'à l'intérieur.

« Après 36 heures, la quantité de substance ayant pénétré dans le liquide extérieur était évaluée soit par simple évaporation, soit par extraction à l'éther. »

Avec cette technique nous n'avons fait que peu d'expériences quantitatives qui puissent être notées. Les corps étudiés ont été surtout le phénol et le gaïacol. Nous avons bientôt augmenté la contenance de nos sacs. S'il suffit en effet de 10 centimètres cubes pour une évaporation dans le vide, cette quantité était insuffisante pour les dosages volumétriques que nous étions obligés de faire et surtout pour faire deux dosages, l'un contrôlant l'autre.

Voici quelques résultats obtenus avec cette technique.

Les dosages ont été faits d'après les méthodes exposées au chapitre deuxième.

| Corps               | Volume    |           | Proportion % |           |
|---------------------|-----------|-----------|--------------|-----------|
|                     | Intérieur | Extérieur | Intérieur    | Extérieur |
| Phénol . . . . .    | 5 c. c.   | 60 c. c.  | 0,650        | 0,600     |
|                     | 5 c. c.   | 80 c. c.  | 0,540        | 0,337     |
|                     | 20 c. c.  | 60 c. c.  | 0,345        | 0,341     |
| Gaiacol . . . . .   | 20 c. c.  | 60 c. c.  | 0,345        | 0,340     |
| Acide salicylique . | 20 c. c.  | 60 c. c.  | 0,027        | 0,027     |

Déjà par ces quelques expériences nous pouvons voir que d'autres corps que les hypnotiques traversent et en notable proportion, les membranes ricinées.

Mais pour pouvoir comparer des résultats il faut que les conditions d'expérience soient les mêmes. Or, dans ces quelques expériences les volumes intérieur et extérieur n'étaient pas toujours dans le même rapport.

De plus, une cause d'erreur peut se concevoir du fait que, par suite des tensions superficielles ou des densités, le corps en expérience peut soit se grouper dans les couches supérieures du liquide extérieur, soit au contraire dans les couches inférieures. Par suite, la filtration au niveau de ces couches de concentrations différentes peut ne pas être régulière.

Nous avons alors adopté pour nos expériences quantitatives une technique différente que nous détaillerons plus loin.

Toutefois, nous avons gardé cette technique pour les essais qualitatifs que nous avons poursuivis sur un certain nombre de corps.

Voici la liste des corps essayés groupés autant que possible par similitude d'action physiologique.

Nous indiquons la réaction qui nous a servi à con-

trôler le passage. Le signe + indique un résultat positif  
et le signe — un passage nul.

## I. — Antiseptiques et Antiparasitaires

| Corps                                         | Réaction contrôlant le passage après 26 h.                            | Résultat |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------|
| A. — CHIMIE MINÉRALE                          |                                                                       |          |
| Iode .....                                    | Coloration bleue par l'emploi d'amidon .....                          | +        |
| HgCl <sup>2</sup> .....                       | Précipité rouge par KI; Précipité noir par H <sup>2</sup> S .....     | +        |
| HgI <sup>2</sup> en solution<br>dans KI ..... | Précipité noir par H <sup>2</sup> S .....                             | —        |
|                                               | (La solution extérieure était une solution<br>d'iodure de potassium.) |          |
| Nitrate d'argent ...                          | Précipitation par NaCl .....                                          | —        |
| SO <sup>4</sup> Cu .....                      | Coloration bleue par l'ammoniaque .....                               | —        |
|                                               | Coloration brune par le ferrocyanure .....                            | —        |

## B. — CHIMIE ORGANIQUE : SÉRIE ACYCLIQUE

|                  |   |                                                                         |   |
|------------------|---|-------------------------------------------------------------------------|---|
| Alcool .....     | { | Formation d'iodoforme par iode + NaOH...                                | + |
|                  |   | Réduction de bichromate + acide sulfurique.                             | + |
| Urotropine ..... |   | Dégagement de formol avec SO <sup>4</sup> H <sup>2</sup> à l'ébullition | — |
| Formol .....     |   | Réduction de NO <sup>3</sup> Ag et de la liqueur de Fehling             | + |

## C. — CHIMIE ORGANIQUE : SÉRIE CYCLIQUE

|                    |   |                                                            |   |
|--------------------|---|------------------------------------------------------------|---|
| Phénol .....       | { | Eau de brôme donne un précipité blanc ....                 | + |
| Phénate de Na .... |   |                                                            |   |
| Tricrésol .....    | { | Coloration verte par le perchlorure de fer ..              | + |
|                    |   | Précipité par l'eau de brôme .....                         | + |
| Naphtol β .....    |   | Précipité par le perchlorure de fer à chaud.               | + |
| Pyrocatechine .... |   | Coloration jaune brun par le sulfate mercurique            | + |
| Gaïacol .....      |   | Acide nitrique nitreux donne une coloration<br>rouge ..... | + |
| Résorcine .....    |   | Précipité rose avec l'acide sulfurique formolé             | + |
| Thymol .....       |   | Odeur nette .....                                          | + |
| Carvacrol .....    |   | Précipité avec le perchlorure de fer à chaud.              | + |

| Corps                | Réaction contrôlant le passage après 36 h. | Résultat |
|----------------------|--------------------------------------------|----------|
| Eugénol .....        | Odeur nette .....                          | +        |
| Menthol .....        | Odeur nette .....                          | +        |
| Acide benzoïque ..   | Acidité cédée au milieu extérieur .....    | +        |
| Acide salicylique .. | Acidité cédée au milieu extérieur .....    | +        |

#### D. — SÉRIE HÉTÉROCYCLIQUE ET CORPS NON CLASSÉS

|                     |                                                             |   |
|---------------------|-------------------------------------------------------------|---|
| Novarsénobenzol ... | Réactions de l'arsenic négatives après minéralisation ..... | — |
| Bleu Trypan ....    | Coloration du milieu extérieur .....                        | — |
| Rouge Trypan ....   | Coloration du milieu extérieur .....                        | — |
| Quinine chlorhydr.  | Réactions des chlorures et de l'alcaloïde négatives .....   | — |
| Bleu de méthylène.. | Coloration du milieu extérieur .....                        | — |

### II. — *Anesthésiques généraux*

|                    |                                                                                          |   |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Chloroforme . .... | L'ébullition avec la potasse donne du chlorure qui précipite par le nitrate d'argent.... | + |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---|

### III. — *Hypnotiques*

|                |                                                                                                         |   |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Chloral .....  | L'ébullition avec la potasse donne du chlorure de potassium qui précipite par le nitrate d'argent ..... | + |
| Sulfonal ..... | Evaporation dans le vide .....                                                                          | + |
| Trional .....  | Evaporation dans le vide .....                                                                          | + |
| Véronal .....  | Précipité blanc avec la solution sulfurique de sulfate mercurique .....                                 | + |
| Sonéryl .....  |                                                                                                         |   |
| Dial .....     |                                                                                                         |   |
| Gardénal ..... |                                                                                                         |   |

### IV. — *Anesthésiques locaux*

|                 |                                                 |   |
|-----------------|-------------------------------------------------|---|
| Cocaïne .....   | Précipité par réactifs généraux des alcaloïdes. | — |
| Stovaïne .....  | .....                                           | — |
| Novocaïne ..... | .....                                           | — |

Corps

Réaction contrôlant le passage après 36 h.

Résultat

### V. — *Analgsiques antipyrétiques*

|                  |                                                                                          |   |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Aspirine .....   | Coloration violette par le perchlorure de fer<br>après saponification par la soude ..... | + |
| Antipyrine ..... | Coloration rouge sang par le perchlorure de fer                                          | + |
| Pyramidon .....  | Coloration bleue puis violette par le persulfate<br>d'ammoniaque .....                   | — |
| Cryogénine ..... | Coloration verte par la liqueur de Fehling....                                           | + |

### VI. — *Corps divers*

#### A. — CHIMIE MINÉRALE

|                     |                                                 |   |
|---------------------|-------------------------------------------------|---|
| Acide chlorhydrique | Précipité par la solution de nitrate d'argent.. | — |
| Chlorure de Na ...  | Précipité par la solution de nitrate d'argent.. | — |
| Chlorure de K ..... | Précipité par la solution de nitrate d'argent.. | — |
| Chlorure de Ca .... | Précipité par la solution de nitrate d'argent.. | — |
| Iodure de K .....   | Précipité par la solution de nitrate d'argent.. | — |

#### B. — SÉRIE ACYCLIQUE

|                     |                                         |   |
|---------------------|-----------------------------------------|---|
| Acide oxalique .... | Acidité cédée au milieu extérieur ..... | — |
| Urée .....          | Evaporation .....                       | — |
| Glucose .....       | Réduction de la liqueur de Fehling..... | — |

#### C. — SÉRIE CYCLIQUE

|                       |                                                |   |
|-----------------------|------------------------------------------------|---|
| Benzoate de sodium.   | Précipité par le perchlorure de fer .....      | — |
| Salicylate de sodium. | Coloration violette par le perchlorure de fer. | — |
| Acide H .....         | Coloration du milieu extérieur .....           | + |

#### D. — MATIÈRES COLORANTES

|                      |                                      |   |
|----------------------|--------------------------------------|---|
| Fuchsine .....       | Coloration du milieu extérieur ..... | — |
| Jaune Naphtol S ..   | Coloration du milieu extérieur ..... | + |
| Acide picrique ..... | Coloration du milieu extérieur ..... | + |
| Auramine .....       | Coloration du milieu extérieur ..... | + |
| Bleu de Nil .....    | Coloration du milieu extérieur ..... | + |
| Rhodamine .....      | Coloration du milieu extérieur ..... | + |
| Vert malachite ....  | Coloration du milieu extérieur ..... | + |
| Orangé Poirier ....  | Coloration du milieu extérieur ..... | — |
| Fluoresceïne .....   | Coloration du milieu extérieur ..... | — |
| Eosine .....         | Coloration du milieu extérieur ..... | — |

## RESULTATS

MM. Fourneau et Vulquin écrivent :

« En fait, parmi les produits expérimentés par nous, seuls les hypnotiques traversent les membranes grasses de telle sorte que nous pourrions déterminer, sans expérience sur les animaux, presque à coup sûr, si une substance est hypnotique ou non. »

Nos expériences poursuivies sur des corps différents nous permettent de dire que des corps autres que les hypnotiques passent (phénol, acide benzoïque, bichlorure de mercure, antipyrine, matières colorantes).

Il reste à voir, par des déterminations quantitatives, si au moins, les hypnotiques sont avantagés : si ce sont les produits qui passent le plus rapidement et en plus grande quantité.

Ce sera l'objet du chapitre suivant.

---



## CHAPITRE IV

---

### Comparaison quantitative des hypnotiques aux autres corps traversant les membranes grasses

---

#### 1. — Technique employée

A part les quelques chiffres donnés plus haut, tous nos résultats ont été obtenus en apportant à la technique les modifications suivantes :

1° Réduction du volume extérieur de façon à l'amener à égalité avec le volume du milieu intérieur ;

2° Agitation permanente du système pendant toute la durée de l'expérience.

Nous voyons, à priori, à ces modifications les avantages suivants

1° En prenant le même volume à l'extérieur qu'à l'intérieur du sac, nous pensions arriver plus vite à un équilibre ;

2° En renouvelant constamment au niveau de la paroi du sac les couches de liquide aussi bien extérieur qu'intérieur, l'agitation évitait les effets de saturation partielle qui pouvaient retarder le passage : on espérait donc avoir un passage plus rapide et un gain de temps ;

3° En homogénéisant le milieu, l'agitation annulait les effets d'inégale répartition de la densité et de la tension superficielle.

Nos résultats ont confirmé nos prévisions comme le font voir nos tableaux.

L'appareil à agiter était simplement formé d'un plateau, relié à un support, placé au-dessus, par quatre tiges d'acier, flexibles, et mû par l'intermédiaire d'une bielle par une turbine à eau. Sur le plateau, au moyen de courroies de cuir, on fixait des porte-tubes.

Le sac de collodion, monté sur un tube de verre de vingt centimètres environ, était placé dans un gros tube épais de diamètre tel que vingt centimètres cubes placés à l'extérieur du sac se trouvaient au même niveau que les vingt centimètres cubes de solution placés à l'intérieur.

Deux bagues de caoutchouc placées l'une en haut, l'autre en bas du tube de verre intérieur l'assujettissaient de façon qu'il ne glisse pas et qu'il soit bien centré.

Temps de passage : après quelques tâtonnements au sujet du temps des expériences, nous avons adopté une agitation de trois heures comme donnant des résultats intéressants.

Nous avons ordinairement mis trois sacs en expérience avec le même produit dans les mêmes conditions.

Après trois heures, nous dosions le corps dans le milieu intérieur et dans le milieu extérieur.

Connaissant la teneur de notre solution initiale, nous pouvions contrôler la valeur de nos résultats. En additionnant les quantités trouvées à l'intérieur et à l'extérieur, nous devons trouver sensiblement la quantité mise. Or, nous avons toujours un chiffre inférieur. Nous avons eu l'explication, quand nous avons essayé le passage de certaines matières colorantes. Nous avons pu constater que le sac était très fortement coloré et retenait une partie plus importante qu'on ne s'y attendait étant donné le peu d'huile qui se trouve dans ces sacs.

De plus, cette matière colorante constituait une véritable teinture qu'un lavage à l'eau courante n'enlevait que très peu.

Nous avons donc considéré comme exactes les expériences dans lesquelles les trois dosages étaient suffisamment concordants.

## II. — Résultats

Nous donnons les résultats obtenus d'abord pour les antiseptiques. Puis nous groupons les autres corps étudiés quantitativement d'après la nomenclature que donne M. Tiffeneau dans son abrégé de pharmacologie [14] sous le nom de « modificateurs du système nerveux central » et que nous résumons ici brièvement :

Modificateurs du système nerveux central ;

- 1° Anesthésiques généraux ;
- 2° Hypnotiques : sulfonalides, aldéhydes, véronalides ;
- 3° Anesthésiques locaux ;
- 4° Analgésiques proprement dits ;
- 5° Analgésiques antithermiques.

## ANTISEPTIQUES

| Corps étudié             | Proportion pour % |                         |                         | Quantités absolues      |                         |          |                         |
|--------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|----------|-------------------------|
|                          | Initiale          | Intérieure              | Extérieure              | Initiale                | Extérieure              | Initiale | Extérieure              |
| Phénol. ....             | 0.500             | 0.238<br>0.240<br>0.251 | 0.226<br>0.204<br>0.174 | 0.047<br>0.048<br>0.050 | 0.045<br>0.040<br>0.035 | 0.100    | 0.092<br>0.088<br>0.085 |
| Phénate<br>de sodium (1) | 0.500             | 0.372<br>0.335          | 0.090<br>0.093          | 0.074<br>0.067          | 0.018<br>0.018          | 0.100    | 0.092<br>0.085          |
| Gaiacol. ....            | 1                 | 0.45<br>0.502           | 0.489<br>0.489          | 0.099<br>0.100          | 0.097<br>0.097          | 0.200    | 0.196<br>0.197          |
| Naphtol $\beta$ (2).     | ?                 | 0.095                   | 0.073                   | 0.019                   | 0.014                   | ?        | 0.033                   |
| Résorcine ....           | 1                 | 0.893<br>0.875<br>0.870 | 0.033<br>0.055<br>0.055 | 0.178<br>0.175<br>0.174 | 0.007<br>0.011<br>0.011 | 0.200    | 0.185<br>0.186<br>0.185 |
| Acide<br>benzoïque       | 0.463             | 0.244<br>0.264          | 0.159<br>0.133          | 0.048<br>0.052          | 0.032<br>0.027          | 0.092    | 0.080<br>0.079          |
| Acide<br>salicylique     | 0.800             | 0.441<br>0.427<br>0.450 | 0.303<br>0.345<br>0.345 | 0.088<br>0.085<br>0.090 | 0.060<br>0.060<br>0.069 | 0.160    | 0.118<br>0.154<br>0.59  |
| Formol. ....             | 3.3               | 2.90<br>2.90            | 0.42<br>0.40            | 0.58<br>0.58            | 0.08<br>0.08            | 0.66     | 0.66<br>0.66            |
| Bichlorure<br>de mercure | 0.77              | 0.65<br>0.68            | 0.11<br>0.06            | 0.13<br>0.13            | 0.02<br>0.01            | 0.15     | 0.15<br>0.14            |

1 Il serait intéressant de voir si le phénate de sodium traverse sans dissociation ou bien si la molécule se dissocie et si seul le phénol passe l'ion Na restant à l'intérieur.

2 Ces chiffres sont donnés sous toute réserve: le peu de solubilité du naphtol  $\beta$  rendant les dosages peu sûrs.

De ce tableau nous pouvons tirer les moyennes suivantes :

*Phénol*

|                     |       |
|---------------------|-------|
| Intérieur . . . . . | 0,243 |
| Extérieur . . . . . | 0,201 |

|                                                                         |      |
|-------------------------------------------------------------------------|------|
| Valeur du rapport $\frac{\text{Intérieur}}{\text{Extérieur}}$ . . . . . | 1,20 |
|-------------------------------------------------------------------------|------|

*Gaiacol*

|                     |       |
|---------------------|-------|
| Intérieur . . . . . | 0,498 |
| Extérieur . . . . . | 0,489 |

|                                                                         |      |
|-------------------------------------------------------------------------|------|
| Valeur du rapport $\frac{\text{Intérieur}}{\text{Extérieur}}$ . . . . . | 1,01 |
|-------------------------------------------------------------------------|------|

*Naphtol B*

|                     |       |
|---------------------|-------|
| Intérieur . . . . . | 0,095 |
| Extérieur . . . . . | 0,073 |

|                                                                         |      |
|-------------------------------------------------------------------------|------|
| Valeur du rapport $\frac{\text{Intérieur}}{\text{Extérieur}}$ . . . . . | 1,30 |
|-------------------------------------------------------------------------|------|

*Résorcine*

|                     |       |
|---------------------|-------|
| Intérieur . . . . . | 0,879 |
| Extérieur . . . . . | 0,047 |

|                                                                         |      |
|-------------------------------------------------------------------------|------|
| Valeur du rapport $\frac{\text{Intérieur}}{\text{Extérieur}}$ . . . . . | 18,7 |
|-------------------------------------------------------------------------|------|

*Acide benzoïque*

|                     |       |
|---------------------|-------|
| Intérieur . . . . . | 0,254 |
| Extérieur . . . . . | 0,146 |

|                                                                         |      |
|-------------------------------------------------------------------------|------|
| Valeur du rapport $\frac{\text{Intérieur}}{\text{Extérieur}}$ . . . . . | 1,73 |
|-------------------------------------------------------------------------|------|

*Acide salicylique*

|                                                                         |       |
|-------------------------------------------------------------------------|-------|
| Intérieur . . . . .                                                     | 0,439 |
| Extérieur . . . . .                                                     | 0,331 |
| Valeur du rapport $\frac{\text{Intérieur}}{\text{Extérieur}}$ . . . . . | 1,32  |

*Formol*

|                                                                         |      |
|-------------------------------------------------------------------------|------|
| Intérieur . . . . .                                                     | 2,90 |
| Extérieur . . . . .                                                     | 0,41 |
| Valeur du rapport $\frac{\text{Intérieur}}{\text{Extérieur}}$ . . . . . | 7,07 |

*Bichlorure de mercure*

|                                                                         |      |
|-------------------------------------------------------------------------|------|
| Intérieur . . . . .                                                     | 0,66 |
| Extérieur . . . . .                                                     | 0,08 |
| Valeur du rapport $\frac{\text{Intérieur}}{\text{Extérieur}}$ . . . . . | 8,25 |

Nous voyons que tous ces corps passent en trois heures d'agitation de façon importante puisque le rapport  $\frac{\text{Intérieur}}{\text{Extérieur}}$  se tient au-dessous de 9 (sauf pour la résorcine où il atteint 18).

Les chiffres précédents ayant, croyons-nous, suffisamment montré que la concordance entre nos trois résultats était suffisante et par conséquent que nos sacs étaient assez ressemblants entre eux, nous ne donnerons pour les autres corps que la moyenne des chiffres obtenus.

## ANESTHÉSQUES GÉNÉRAUX

### *Chloroforme*

Intérieur: 103 mmg. 5 %, soit 20 mmg. 7 pour 20 cc.

Extérieur: 88 mmg. 5 %, soit 17 mmg. 7 pour 20 cc.

Initiale: 250 mmg. %, soit 50 mmg. pour 20 cc.

Trouvé (total) : 38 mmg. 4.

Valeur du rapport  $\frac{\text{Intérieur}}{\text{Extérieur}} = 1,17.$

## ANESTHÉSQUES LOCAUX

Cocaïne, chlorhydrate : Ne passe pas.

Stovaïne : Ne passe pas même en trente-six heures.

Novocaïne : Ne passe pas également.

Ces deux derniers essayés en solution carbonique ne nous ont également donnés qu'un résultat négatif. Voici d'ailleurs nos résultats des dosages d'azote de ces corps.

### *Novocaïne en solution carbonique*

Solution initiale (20 cc.):

SO<sup>4</sup>H<sup>2</sup> N/10 consommé ..... 5 cmc. 3

Novocaïne % ..... 0,875

Solution intérieure :

SO<sup>4</sup>H<sup>2</sup> N/10 consommé ..... 5 cmc. 1

Novocaïne % ..... 0,804

Solution extérieure :

SO<sup>4</sup>H<sup>2</sup> N/10 consommé ..... 0 cmc.

Novocaïne % ..... 0,0

### *Stovaïne en solution carbonique*

Solution initiale :

SO<sup>4</sup>H<sup>2</sup> N/10 consommé ..... 11 cmc. 6

Stovaïne % ..... 1,35

Solution intérieure :

|                                                    |           |
|----------------------------------------------------|-----------|
| SO <sup>4</sup> H <sup>2</sup> N/10 consommé ..... | 10 cmc. 9 |
| Stovaïne % .....                                   | 1,277     |

Solution extérieure :

|                                                    |        |
|----------------------------------------------------|--------|
| SO <sup>4</sup> H <sup>2</sup> N/10 consommé ..... | 0 cmc. |
| Stovaïne % .....                                   | 0,0    |

### HYPNOTIQUES

*Chloral* : Résultats en trois heures d'agitation.

Solution initiale : 1,130 %, soit 226 mmg.

— intérieure : 0,955 %, soit 191 mmg.

— extérieure : 0,049 %, soit 10 mmg.

*Sulfonal-Trional* : Ne passent pas en trois heures d'agitation.

*Véronalides* : Aucun des hypnotiques du groupe des véronalides ne passe en trois heures d'agitation. L'évaporation dans le vide ne nous laissait aucun résidu et le dosage de l'azote nous donnait un chiffre nul.

Nous avons laissé alors le contact se prolonger sans agitation pendant trente-six heures. Nous avons noté alors les résultats suivants pour le dosage de l'azote.

*Véronal* en 36 heures :

Solution initiale (20 cc.) :

|                                                    |          |
|----------------------------------------------------|----------|
| SO <sup>4</sup> H <sup>2</sup> N/10 consommé ..... | 6 cmc. 4 |
| Azote trouvé % .....                               | 0,0448   |
| Véronal % .....                                    | 0,293    |

Solution intérieure (20 cc.) :

|                                                    |          |
|----------------------------------------------------|----------|
| SO <sup>4</sup> H <sup>2</sup> N/10 consommé ..... | 3 cmc. 4 |
| Azote trouvé % .....                               | 0,0238   |
| Véronal % .....                                    | 0,155    |

Solution extérieure (20 cc.):

|                                                    |          |
|----------------------------------------------------|----------|
| SO <sup>4</sup> H <sup>2</sup> N/10 consommé ..... | 2 cmc. 1 |
| Azote trouvé % .....                               | 0,0147   |
| Véronal % .....                                    | 0,096    |

*Dial* en 36 heures :

Solution initiale (20 cc.):

|                                                    |          |
|----------------------------------------------------|----------|
| SO <sup>4</sup> H <sup>2</sup> N/10 consommé ..... | 3 cmc. 4 |
| Azote trouvé % .....                               | 0,0238   |
| Dial % .....                                       | 0,180    |

Solution intérieure (20 cc.):

|                                                    |          |
|----------------------------------------------------|----------|
| SO <sup>4</sup> H <sup>2</sup> N/10 consommé ..... | 1 cmc. 8 |
| Azote trouvé % .....                               | 0,0126   |
| Dial % .....                                       | 0,094    |

Solution extérieure (20 cc.):

|                                                    |          |
|----------------------------------------------------|----------|
| SO <sup>4</sup> H <sup>2</sup> N/10 consommé ..... | 1 cmc. 2 |
| Azote trouvé % .....                               | 0,0084   |
| Dial % .....                                       | 0,063    |

*Sonéryl* en 36 heures :

Solution initiale (20 cc.):

|                                                    |          |
|----------------------------------------------------|----------|
| SO <sup>4</sup> H <sup>2</sup> N/10 consommé ..... | 2 cmc. 5 |
| Azote % .....                                      | 0,0175   |
| Sonéryl % .....                                    | 0,132    |

Solution intérieure (20 cc.):

|                                                    |          |
|----------------------------------------------------|----------|
| SO <sup>4</sup> H <sup>2</sup> N/10 consommé ..... | 1 cmc. 7 |
| Azote trouvé % .....                               | 0,0129   |
| Sonéryl % .....                                    | 0,089    |

Solution extérieure (20 cc.):

|                                                    |          |
|----------------------------------------------------|----------|
| SO <sup>4</sup> H <sup>2</sup> N/10 consommé ..... | 0 cmc. 6 |
| Azote trouvé % .....                               | 0,0042   |
| Sonéryl % .....                                    | 0,031    |

*Gardénal* en 36 heures :

Solution initiale (20 cc.) :

|                                                    |          |
|----------------------------------------------------|----------|
| SO <sup>4</sup> H <sup>2</sup> N/10 consommé ..... | 2 cmc. 3 |
| Azote % .....                                      | 0,0161   |
| Gardénal % .....                                   | 0,129    |

Solution intérieure :

|                                                    |          |
|----------------------------------------------------|----------|
| SO <sup>4</sup> H <sup>2</sup> N/10 consommé ..... | 1 cmc. 5 |
| Azote % .....                                      | 0,0105   |
| Gardénal % .....                                   | 0,084    |

Solution extérieure :

|                                                    |          |
|----------------------------------------------------|----------|
| SO <sup>4</sup> H <sup>2</sup> N/10 consommé ..... | 0 cmc. 7 |
| Azote % .....                                      | 0,0049   |
| Gardénal % .....                                   | 0,039    |

Nous tirons de ces chiffres les valeurs suivantes du  
rapport  $\frac{\text{Intérieur}}{\text{Extérieur}}$  en 36 heures sans agitation :

Véronal : 1,61.

Dial : 1,48.

Sonéryl : 2,89.

Gardénal : 2,15.

Par conséquent, pour avoir une valeur du rapport  
 $\frac{\text{Extérieur}}{\text{Intérieur}}$  analogue à celle du même rapport pour les

antiseptiques et le chloroforme, il faut un contact de  
36 heures.

ANALGÉSQUES ANTIPYRÉTIQUES

Les résultats suivants ont été obtenus au bout de trois  
heures de contact avec agitation.

| Corps étudié       | Proportion pour % |            |            | Quantités absolues |            |          |         |
|--------------------|-------------------|------------|------------|--------------------|------------|----------|---------|
|                    | Initiale          | Intérieure | Extérieure | Intérieure         | Extérieure | Initiale | Trouvée |
| Aspirine . . . . . | 0,260             | 0,213      | 0,021      | 0,0427             | 0,004      | 0,052    | 0,047   |
| Antipyrine . . . . | 1,08              | 0,990      | 0,019      | 0,198              | 0,003      | 0,216    | 0,201   |
| Pyramidon . . . .  | 1,01              | 0, 80      | 0,020      | 0,196              | 0,004      | 0,202    | 0,200   |
| Cryogénine . . . . | 0,330             | 0,275      | 0,005      | 0,055              | 0,001      | 0,066    | 0,056   |

Valeur du rapport  $\frac{\text{Extérieur}}{\text{Intérieur}}$

Aspirine : 9,93.  
 Antipyrine : 66.  
 Pyramidon : 49.  
 Cryogénine : 55.

## RESUME

Non seulement les hypnotiques ne sont pas les seuls à traverser les membranes grasses, mais nous croyons pouvoir dire que les hypnotiques sont les corps les moins avantagés surtout du point de vue de la vitesse du passage de toute la série de corps essayés, à part les anesthésiques locaux qui ne passent pas du tout.

Nous croyons pouvoir grouper les corps essayés dans l'ordre suivant :

Passent en trois heures d'agitation :

les antiseptiques: valeur du rapport Int./Ext. < 9

les anesthésiques généraux: valeur du rapport

Int./Ext. . . . . < 9

les analgésiques antithermiques : valeur du  
rapport Int./Ext. .... > 9  
Passent seulement après plus de trois heures :  
les hypnotiques de la série du véronal et du sulfonal.  
Ne passent pas même en trente-six heures de contact :  
les anesthésiques locaux.

---

## CHAPITRE V

---

### Influence des sels minéraux sur le passage de certains médicaments à travers les membranes grasses

---

Nous avons indiqué que chaque membrane était éprouvée au point de vue de l'imperméabilité aux sels minéraux.

Voulant vérifier l'intégrité d'un sac en même temps que le passage du phénol, pour ne faire qu'une opération, nous avons fait l'expérience suivante:

La solution à dialyser a été additionnée de chlorure de sodium à la proportion de cinq pour mille.

Après un contact de trente-six heures sans agitation, nous avons constaté que le chlorure n'avait nullement passé, (au moyen de nitrate d'argent).

Le phénol dosé par la méthode de Luce a donné les chiffres suivants :

Extérieur : 0,408 %.

Intérieur: 0,250 %.

Quantité mise : 150 milligrammes.

Quantité trouvée : 138 milligrammes.

La différence entre la quantité mise et la quantité trouvée, soit 12 milligrammes, s'explique aisément en considérant que le sac retient du phénol.

Le pourcentage étant plus élevé à l'extérieur qu'à l'intérieur: ceci paraissait anormal.

D'autres expériences furent faites, qui ont donné les chiffres suivants :

| Corps en expérience | Proportion % |           |
|---------------------|--------------|-----------|
|                     | Intérieur    | Extérieur |
| Phénol . . . . .    | 0,250        | 0,408     |
| — . . . . .         | 0,097        | 0,125     |
| — . . . . .         | 0,320        | 0,420     |
| — . . . . .         | 0,245        | 0,345     |
| — . . . . .         | 0,337        | 0,392     |
| — . . . . .         | 0,133        | 0,137     |
| — . . . . .         | 0,350        | 0,449     |
| — . . . . .         | 0,370        | 0,436     |
| — . . . . .         | 0,376        | 0,439     |
| Gaïacol . . . . .   | 0,155        | 0,164     |
| — . . . . .         | 0,272        | 0,285     |
| — . . . . .         | 0,241        | 0,285     |

Les résultats, obtenus en 36 heures de contact sans agitation, viennent appuyer le premier résultat: le pourcentage est plus élevé dans la solution extérieure que dans la solution intérieure.

Donc, non seulement il y a passage du corps jusqu'à égalité du taux des solutions intérieures et extérieures au septum, mais l'équilibre est déplacé en faveur du milieu où il n'y a pas de chlorure de sodium.

Pensant que le phénomène était commun à d'autres

sels, nous avons refait les mêmes expériences en remplaçant le chlorure de sodium par du chlorure de calcium.

Avec le phénol, nous avons obtenu comme il était prévu :

|                     | I     | II    |
|---------------------|-------|-------|
| Extérieur . . . . . | 0,180 | 0,196 |
| Intérieur . . . . . | 0,094 | 0,102 |

alors que dans les mêmes conditions, mais sans chlorure de calcium, nous avons :

|                     |       |
|---------------------|-------|
| Extérieur . . . . . | 0,078 |
| Intérieur . . . . . | 0,196 |

Le fait nous semble donc bien acquis, le chlorure de sodium et d'autres électrolytes peuvent inverser les proportions de phénol et de gâiacol de part et d'autre de la membrane de collodion.

Quel est le mécanisme de ce phénomène ?

Nous avons pensé aux phénomènes d'osmose et de pression osmotique.

On sait que la pression osmotique est proportionnelle au nombre de molécules existant dans un volume donné et que des solutions ayant le même nombre de molécules dans le même volume sont isotoniques.

Partant de ce principe et pensant que la membrane étant perméable aux corps en expérience, et non aux sels minéraux, le passage du corps étudié se faisait jusqu'à équilibre osmotique, nous avons réalisé l'expérience suivante : Au lieu de mettre de l'eau distillée à l'extérieur du sac, nous avons mis une solution de sel marin de concentration telle que sa pression osmotique devrait être plus forte que celle de l'intérieur.

Nous pensions ainsi supprimer tout passage du corps si ce passage n'était dû qu'aux forces osmotiques.

Nous avons mis :

- |     |   |                                                                |
|-----|---|----------------------------------------------------------------|
| I   | { | A l'intérieur :                                                |
|     |   | Phénol: 4 pour mille, soit 0,0424 molécule gramme par litre;   |
|     | { | A l'extérieur :                                                |
|     |   | NaCl: 4 pour mille, soit 0,0681 molécule gramme par litre.     |
| II  | { | A l'intérieur :                                                |
|     |   | Phénol: 1 pour mille, soit 0,0106 molécule gramme par litre;   |
|     | { | A l'extérieur :                                                |
|     |   | NaCl: 2 pour mille, soit 0,0340 molécule gramme par litre.     |
| III | { | A l'intérieur :                                                |
|     |   | Gaiacol: 10 pour mille, soit 0,0806 molécule gramme par litre; |
|     | { | A l'extérieur :                                                |
|     |   | NaCl: 10 pour mille, soit 0,170 molécule gramme par litre.     |

Au bout de trente-six heures, nous avons constaté qu'il y avait quand même un passage du phénol et du gaiacol quoique en proportions assez faibles.

Le passage nous semble donc conditionné par une autre force que la force osmotique.

Cette explication de l'action des sels minéraux est peut-être donnée par Cushny [15], qui dit que « l'addition de sels minéraux à une solution aqueuse de phénol augmente souvent son pouvoir antiseptique parce que le poison devient moins soluble dans l'eau et

« montre une plus grande facilité à quitter cette eau  
« pour pénétrer les microbes. Ceci apparaît comme dû  
« à un changement de solubilité pour certains cas au  
« moins. »

Pour vérifier cette assertion, il faudrait établir une série d'expériences en changeant le taux de chlorure de sodium. Il nous semble, en effet, que l'action doit être d'autant plus forte que le pourcentage en sel marin est plus élevé.

Le temps nous a manqué pour cette étude. Une seule expérience peut être notée et encore un résultat complètement aberrant lui enlève-t-il la plus grande partie de sa valeur.

Voici les résultats de cette expérience qui a duré dix-huit heures sans agitation :

| Corps étudié     | NaCl % | Proportions % trouvées |           |
|------------------|--------|------------------------|-----------|
|                  |        | Intérieur              | Extérieur |
| Phénol . . . . . | 4      | 0,141                  | 0,083     |
| — . . . . .      | 2      | 0,157                  | 0,078     |
| — . . . . .      | 1      | 0,259                  | 0,051     |
| — . . . . .      | (?) 0  | 0,125                  | 0,094     |

Si cette expérience n'était pas isolée, mais confirmée par plusieurs autres, nous nous croirions en état de dire que l'action est d'autant plus forte que le taux de chlorure de sodium est plus élevé.

Il convient de remarquer qu'en dix-huit heures, le taux de phénol est encore plus faible à l'extérieur qu'à l'intérieur: c'est qu'il faut un certain temps pour que l'équilibre soit atteint puis dépassé.

De cette ébauche d'étude de l'action des électrolytes,

nous ne retiendrons comme acquis que les points suivants :

En additionnant de sel marin la solution de phénol ou de gaïacol à étudier, on arrive après un certain temps au résultat suivant: le taux de la solution extérieure est plus élevé en phénol ou en gaïacol que celui de la solution intérieure au sac de collodion riciné. La cause de ce phénomène ne semble pas être uniquement la force osmotique des solutions. Les modifications des solubilités et des tensions superficielles interviennent peut-être.

---

## Conclusions

---

I. — Nous avons pu appliquer au dosage du gatacol la méthode que Luce a mise au point pour le dosage du phénol.

II. — Nous avons montré que des corps autres que les hypnotiques traversent les membranes de collodion riciné à 3 %.

III. — Nous avons pu montrer que les hypnotiques et les anesthésiques ne sont nullement avantagés dans ce passage. Par conséquent, nous avons infirmé la conclusion de travaux antérieurs qui tendaient à attribuer comme caractère différentiel aux hypnotiques la propriété de traverser une membrane de collodion riciné.

IV. — Il semble difficile d'expliquer par ce caractère l'action spécifique des hypnotiques puisqu'il est une propriété commune à bon nombre de corps qui ne sont pas utilisés comme tels.

V. — Nous ne pouvons davantage affirmer que le pouvoir antiseptique est lié d'une manière générale à la solubilité dans les graisses. Si les antiseptiques organiques traversent, en général, la membrane de collodion riciné, nombre de corps, à vrai dire minéraux, dont le mécanisme d'activité microbicide est peut-être différent,

ne traversent pas cette membrane; pas plus d'ailleurs que les antiparasitaires spécifiques (novarsénobenzol, quinine, trypan-rot, etc.).

VI. — Nous avons mis en évidence une action favorisante de certains électrolytes sur le passage de corps tels que le phénol et le gaiacol.

En présence de chlorure de sodium, en particulier, le passage se fait non seulement jusqu'à pourcentages égaux, mais se poursuit encore et le taux devient plus élevé dans le milieu extérieur que dans le milieu intérieur.

La force osmotique ne nous semble pas suffisante pour expliquer ce phénomène, dans lequel les différences de solubilités relatives et de tensions superficielles pourraient peut-être jouer un rôle.

Vu :  
LE DOYEN,  
JEAN LEPINE.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,  
A. MOREL.

*Vu et permis d'imprimer*

LYON, le 3 Octobre 1930

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,  
JOSEPH GHEUSI.

---

## Bibliographie

---

1. BERTHELOT et JUNGFLEISCH. — *Journal de phys. et chim.*, 1872.
2. MEYER. — *Archiv. f. exp. Path. und Pharm.*, 1899, t. 42, p. 109.
3. OVERTON. — *Studien über die Narkose*, 1901, Iena.
4. NICLOUX. — *Anesthésiques généraux*, Paris, 1908.
5. COUTIÈRE. — *Biologie médicale*, décembre 1927.
6. TIFFENEAU. — *Bull. Sciences pharm.*, 1921, p. 242.
7. VELLUZ. — *Rôle biochimique des liaisons éthyléniques*, *Th. Doct. sciences*, Lyon, 1928.
8. CHAMBON. — *Contribution à l'étude des anesthésiques locaux*, *Th. Doct. Sciences*, Lyon, 1930.
9. MOREL et ROCHAIX. — *Sur la nature des propriétés microbicides des essences végétales et de leurs constituants définis*. *Comptes rendus Soc. Biologie. Société de Biologie de Lyon*, tome CI, page 1152.
10. FOURNEAU et VULQUIN. — *Etude sur le passage des médicaments en solution aqueuse à travers des membranes lipoides*. *Bull. Soc. Chim. de France*, 1918, p. 201.
11. E. LUCE. — *Sur le dosage de quelques médicaments phénoliques*. *Journ. Pharm. et Chim.*, 7<sup>e</sup> série, t. XXVII, juin 1923, p. 489.
12. NICLOUX. — *Dosage de petites quantités de chloroforme*. *Bull. Soc. Chim.*, France, t. 35, 1906, p. 821.
13. A. LUMIÈRE et CHEVROTIER — *Sur la préparation des sacs de collodion*. *C. R. Soc. Biol.*, 1924, t. XC, p. 769.
14. TIFFENEAU — *Abrégé de pharmacologie*.
15. CUSHNY. — *A textbook of pharmacology and therapeutics*.

16. ROMIJN. — Zeitsche für analyt. Chemie, XXXVI, 1897, p. 349.
17. BOUGAULT. — Nouvelle méthode de dosage des sucres aldéhydiques. *Journ. Pharm. et Chim.*, 7<sup>e</sup> série, t. XVI, 1917, p. 97.

*Ouvrages généraux consultés avec profit*

- BARRAL. — Analyse qualitative.  
— Analyse quantitative.
- TREADWELL et BOLL. — Analyse quantitative.
- ZUNZ. — Eléments de pharmacodynamie, Paris, 1930.
- CROLAS, MOREAU et LEULIER. — Précis de pharmacie chimique  
Paris, 1929.
- LEBEAU et COURTOIS. — Traité de pharmacie chimique.
-

## TABLE DES MATIÈRES

---

|                                                                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| AVANT-PROPOS .....                                                                                                        | 11 |
| CHAPITRE I. — INTRODUCTION. — Le point de départ de<br>notre étude .....                                                  | 13 |
| I. — La théorie de Meyer et Overton .....                                                                                 | 13 |
| II. — L'étude de MM. Fourneau et Vulquin sur les<br>hypnotiques .....                                                     | 17 |
| III. — Le but de notre travail .....                                                                                      | 19 |
| CHAPITRE II. — Méthodes de dosage des corps étudiés..                                                                     | 21 |
| I. — Méthode de détermination des corps phénoliques                                                                       | 21 |
| II. — Méthodes acidimétriques .....                                                                                       | 25 |
| III. — Méthodes iodométriques .....                                                                                       | 27 |
| IV. — Méthodes pondérales .....                                                                                           | 28 |
| V. — Méthodes par évaluation d'un élément .....                                                                           | 28 |
| A. — Dosage du chlore .....                                                                                               | 28 |
| B. — Dosage de l'azote .....                                                                                              | 31 |
| CHAPITRE III. — Passage de divers médicaments à travers<br>les membranes de collodion riciné .....                        | 35 |
| I. — Préparation des membranes .....                                                                                      | 35 |
| II. — Technique employée. Résultats qualitatifs....                                                                       | 40 |
| CHAPITRE IV. — Comparaison quantitative des hypnoti-<br>ques aux autres corps traversant les membranes gras-<br>ses ..... | 47 |
| I. — Technique employée .....                                                                                             | 47 |
| II. — Résultats quantitatifs .....                                                                                        | 49 |

|                                                                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| CHAPITRE V. — Action des sels minéraux sur le passage<br>de certains médicaments à travers les membranes de<br>collodion riciné ..... | 59 |
| CONCLUSIONS .....                                                                                                                     | 65 |
| BIBLIOGRAPHIE .....                                                                                                                   | 67 |



IMP. BOSC FRÈRES & RIOU

42, QUAI GAILLETON ,

LYON







